UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1940-1941. — N° 25

L'AVITAMINOSE B_1 CHEZ L'ENFANT PARTICULIÈREMENT DANS LA POLYNÉVRITE DIPHTÉRIQUE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 16 Juillet 1941

PAR

Alfred-Charles ANDRIAMASY

Diplômé de Médecine Coloniale

Né à FIANARANTSOA (Madagascar), le 3 mai 1912

Examinateurs de la Thèse

MM. CRUCHET, professeur ..... *Président.*

CREYX, professeur .....

DE GRAILLY, agrégé ..... *Juges.*

FONTAN, agrégé .....

BORDEAUX

IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly

1941

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536526_0037

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1940-1941. — N° 25

L'AVITAMINOSE B1 CHEZ L'ENFANT PARTICULIÈREMENT DANS LA POLYNÉVRITE DIPHTÉRIQUE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 16 Juillet 1941

PAR

Alfred-Charles ANDRIAMASY

Diplômé de Médecine Coloniale

Né à FIANARANTSOA (Madagascar), le 3 mai 1912

Examinateurs de la Thèse

MM. CRUCHET, professeur ..... *Président.*

CREYX, professeur .....

DE GRAILLY, agrégé ..... *Juges.*

FONTAN, agrégé .....

BORDEAUX

IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly

1941

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC.
ASSESSEUR : M. LABAT.
DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. MOURE, DENIGÈS, BEILLE, CHAVANNAZ, C. SIGALAS, SABRAZÈS, BÉGOUIN, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ABADIE.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS
id.	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurg. et gynécol.	JEANNENEY.	Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. inf. et orthop.	ROCHER.
Pathologie et thérapeutique gén.	CARLES.	Clin. méd. des mal. des enfants.	CRUCHET.
Clinique d'accouchements	ANDÉRODIAS.	Chimie biologique et médicale	MACHEBOEUF.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DAMADE.	Physique méd. et pharmaceutique.	WANGERMEZ.
Anatomie	VILLEMIN.	Méd. col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Anatomie générale et histologie.	G. DUBREUIL.	Clin. malad. cutanées et syphilit.	N.
Hygiène	LEURET.	Clin. des mal. des voies urinaires.	DUVERGEY.
Médecine légale et déontologie	LANDE.	Clin. mal. nerveuses et mentales.	N.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	RÉCHOU.	Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Chimie	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.	LABAT.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Hydrologie thérap. et climatol.	CREYX.
Pharmacie	VITTE.	Clinique odonto-stomatologique.	DUBECQ.
Physiologie	FABRE.		

MM. LACOSTE (Histologie). PÉRY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). CHARRIER (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUFOUR.	Chirurgie générale	MAGENDIE.
Physiologie	FRANCK.	id.	POUYANNE.
Médecine générale	PIÉCHAUD.	Obstétrique	RIVIÈRE.
id.	DELMAS-MARSALET.	id.	MAHON.
id.	DE GRAILLY.	Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
id.	FONTAN.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	BROUSTET.	Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
id.	DERVILLÉE.	Physique médicale	AURIAC.
id.	SARIC.	Chimie gén. pharm. et toxicol.	CASTAGNOU.
id.	DUBARRY.	Histoire natur. pharmaceutique	GIRARD.
Chirurgie générale	LOUBAT.	Pharmacie	MESNARD.
id.	MASSÉ.	id.	GRANGER.
id.	DARGET.	Histoire natur. méd. et parasitol.	R. MANDOUL.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	N.	Ophtalmologie	CABANNES (en congé).
Accouchements	RIVIÈRE.	Physique méd. et pharmaceutique.	AURIAC.
Pathologie médicale	DELMAS MARSALET.	Anatomie	J. BEAUVIEUX.
Puériculture	FAUGÈRE.	Chimie minérale	CASTAGNOU.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.	Botanique	GIRARD.
Médecine légale	DERVILLÉE.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Urologie	DARGET.	Bactériologie	MOUREAU.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Physiologie	LIARD.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MON PERE

A MES SŒURS

A MES FRERES

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A Monsieur Henri POUYANNE

Interne des Hôpitaux.

Dont la fidèle amitié nous a été si souvent précieuse.

A Monsieur et Madame Jean BEIGBEDER

En reconnaissance de ce qu'ils ont fait pour nous au cours de nos années d'études.

A Monsieur le Docteur P. VERGER

Médecin des Hôpitaux.

Qui nous a inspiré ce travail. Amical hommage.

A Monsieur le Docteur L. SERVANTIE

Docteur de l'Université de Bordeaux, mention « Pharmacie »,
Chef adjoint du Laboratoire de Biologie de l'Hôpital Saint-André,
Croix de guerre.

Que nous remercions ici de l'accueil si cordial qu'il nous a réservé à notre arrivée à son laboratoire, de l'aide efficace que nous avons trouvée et que nous savons trouver toujours auprès de lui.

A MES MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A MES JUGES

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur R. CRUCHET

Professeur de Clinique médicale des maladies des enfants,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

Hommage respectueux et témoignage de profonde gratitude.

L'AVITAMINOSE B_1
CHEZ L'ENFANT
PARTICULIÈREMENT DANS LA POLYNÉVRITE DIPHTÉRIQUE

AVANT-PROPOS

Le *béribéri* est à Madagascar une affection assez fréquente; il faut en rechercher l'origine dans l'alimentation des indigènes, dont le riz constitue l'élément principal.

Appelé dans un avenir prochain à exercer parmi nos compatriotes, et par conséquent exposé à rencontrer dans notre pratique des cas d'avitaminose B_1, notre intérêt s'est particulièrement tourné, au cours de ces dernières années, vers les divers aspects de cette carence.

Son étude chez l'enfant nous a paru jusqu'ici négligée par la plupart des auteurs. C'est donc à celle-ci que nous nous sommes proposé de consacrer notre thèse inaugurale.

Que notre maître, M. le Professeur Cruchet, qui nous a permis de poursuivre ce travail dans son Service de clinique médicale infantile, veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance pour le grand honneur qu'il nous fait

en acceptant la présidence de cette thèse, ainsi que pour la bienveillance qu'il nous a toujours témoignée.

Le Docteur Servantie nous a constamment dirigé dans la réalisation technique de ce travail; il a mis au point pour nous la méthode de dosage que nous avons utilisée; c'est dans son laboratoire que nous avons effectué toutes nos recherches. Nous le remercions de son accueil et de ses précieux conseils.

Nous devons au Docteur P. Verger l'idée de ce travail, que nous avons poursuivi sous sa direction amicale. En dehors des remerciements qui lui reviennent, nous voulons tout particulièrement lui exprimer combien nous sommes honoré par son amitié.

*
* *

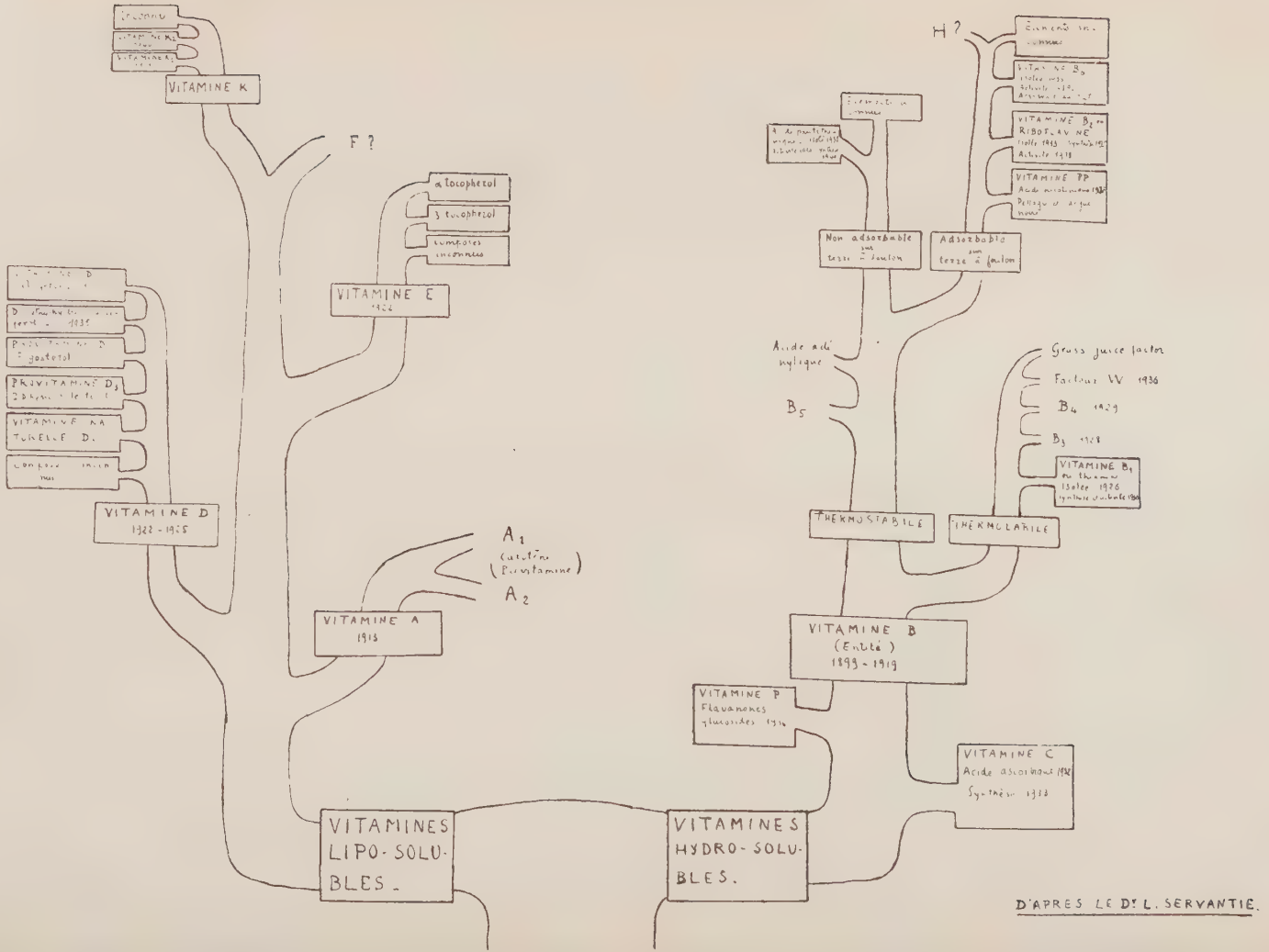
Dans ce travail, après une introduction consacrée principalement à l'*historique*, nous passerons en revue, à la lumière des travaux récents, successivement *l'avitaminose B_1 expérimentale* et *les avitaminoses B_1 en clinique humaine*. Dans une dernière partie, enfin, nous exposerons les résultats de nos *recherches personnelles* concernant en particulier les *polynévrites diphtériques*.

INTRODUCTION

Jusqu'à la fin du siècle dernier, le problème de l'alimentation était dominé seulement par la notion des équivalents caloriques. Mais depuis la découverte des vitamines, l'importance que celles-ci ont prise en matière de diététique allait révolutionner la science de l'alimentation.

Chacun sait aujourd'hui que les vitamines sont des substances organiques dont la présence en quantité infinitésimale dans l'alimentation humaine et animale est indispensable pour assurer le bon fonctionnement de l'organisme. C'est ainsi que la nutrition, la croissance, l'équilibre nerveux, l'acuité sensorielle et la reproduction sont troublés quand ces substances, dites *minimales*, sont absentes du régime alimentaire ou s'y trouvent en quantité insuffisante. Ces troubles, connus sous le nom d'avitaminose ou encore de maladie par carence vitaminique, sont variés, car à chaque vitamine correspond une avitaminose.

Aussi, avant d'aborder l'étude de la vitamine B_1 et de l'avitaminose correspondante, nous paraît-il intéressant de donner un tableau général des vitamines. A cet effet, nous utiliserons avec profit le schéma ci-joint, dû au Docteur Servantie, qui nous permet, d'une part, d'avoir une vue d'ensemble sur l'état actuel de nos connaissances en matière de vitamines, et, d'autre part, de bien situer notre sujet.


VITAMINE K
F ?
α tocopherol
β tocopherol
composés inconnus
VITAMINE E
1922
VITAMINE D
1922 - 1935
A1
(carotène)
Provitamine
A2
VITAMINE A
1913
VITAMINES LIPO-SOLUBLES.
H ?
Non adsorbable
Adsorbable
Acide adénylique
B5
Facteur W 1936
B4 1929
B3 1928
VITAMINE B1
THERMOSTABILE
THERMOLABILE
VITAMINE B
(Entité)
1893 - 1919
VITAMINE P
Flavanones
glucosides 1936
VITAMINE C
Acide ascorbique 1932
Synthèse 1933
VITAMINES HYDRO-SOLUBLES.
D'APRES LE Dr L. SERVANTIE.

Ainsi donc, la vitamine B_1 appartient au groupe des *vitamines hydrosolubles*, et dans ce groupe elle se place parmi les *facteurs thermolabiles* de l'*entité B*.

Ceci nous amène à dire quelques mots sur l'*entité* ou *complexe B* et à préciser succinctement les étapes successives de la découverte, l'isolement et la synthèse de B_1.

Le complexe B.

Vers 1896, le médecin hollandais Eijkmann soignait dans un hôpital de Java des prisonniers atteints de béribéri. Il observa dans la basse-cour de cet établissement que les poules nourries de riz poli présentaient des troubles rappelant ceux constatés chez ses béribériques; ces troubles consistaient en particulier en accidents nerveux d'ordre paralytique et — notion fondamentale — Eijkmann pouvait les prévenir ou les guérir par substitution de riz entier au riz poli, ou simplement en ajoutant à ce dernier des résidus de décortication.

Partant de ces constatations primordiales d'Eijkmann, les auteurs se sont efforcés par la suite d'isoler ce facteur antinévritique des résidus de décortication du riz.

C'est ainsi qu'en 1907 Fraser et Stanton réussirent à recueillir un extrait actif et qu'en 1911 Funck retira du son de riz une substance capable de guérir la polynévrite expérimentale. Il désigna alors cette substance sous le nom de *vitamine*, car il croyait avoir isolé une *amine* indispensable à la vie.

Par la suite, de nombreux expérimentateurs, parmi lesquels Weil et Mouriquand, en France, reproduisirent avec la même précision les phénomènes observés par Eijkmann et Funck.

Cependant, la vitamine de Funck restait toujours un « indéterminé alimentaire ».

Ce n'est qu'en 1914 qu'Osborne, Mendel, Mc Collum, Davis

et Kennedy jetèrent des lueurs nouvelles sur la question. Ces auteurs isolèrent, en effet, du germe de blé un facteur hydrosoluble indispensable à la vie, dont la privation entraînait chez le pigeon l'apparition des mêmes troubles que ceux déjà notés par Eijkmann chez les oiseaux de basse-cour. Ce facteur hydrosoluble fut désigné du nom de vitamine B et allait peu à peu faire l'objet de travaux divers : on en déterminait les sources dans les aliments; on en étudiait les propriétés physico-chimiques et biologiques; en particulier, l'expérimentation biologique devait montrer que les extraits riches en facteur B étaient en réalité des produits complexes doués de propriétés différentes; ce qui amena les auteurs à décomposer le complexe B en ses différents éléments.

C'est alors qu'en 1924-1925, Mme Randoin et Simonnet distinguent deux vitamines B en s'appuyant sur des différences de répartition, de procédés d'extraction et de résistance aux agents physiques. Et d'ailleurs, en Amérique, Goldberger et Wheeler avaient déjà admis, à peu près à la même époque, l'existence d'un facteur antipellagreux différent du facteur antinévritique.

Une série de recherches postérieures permit à Mme Randoin et Lecocq de distinguer en 1927-1928 trois vitamines B :

1° *la vitamine* B_1, vitamine antinévritique et antibéribérique;
2° *la vitamine* B_2, vitamine de croissance cellulaire;
3° *la vitamine* B_3, vitamine d'utilisation nutritive, considérée aussi comme facteur antipellagreux.

Cette terminologie simple devait sans tarder subir des remaniements multiples, car non seulement les auteurs étrangers donnaient des noms différents aux mêmes vitamines, mais, de plus, la vitamine B_2, aujourd'hui démembrée en une série de facteurs de propriétés différentes, rentre avec B_3 dans un groupe, que les Américains appellent groupe G, comprenant un nombre imposant de vitamines dont la liste ne cesse de s'enrichir.

Il résulte de ce bref aperçu historique que, seul, de tout le complexe B, le facteur B_1 conserve son individualité; il est actuellement identifié, reconstitué par synthèse et correspond à la vitamine B_1 cristallisée dont les termes de *thiamine*, *aneurine*, *vitamine antinévritique* ou *antibéribérique* sont synonymes.

Ses propriétés biologiques et ses nombreuses applications thérapeutiques font qu'aujourd'hui il est le plus important de tous les facteurs du complexe B.

La vitamine B_1.

L'isolement de la vitamine B_1 s'est réalisé par étapes.

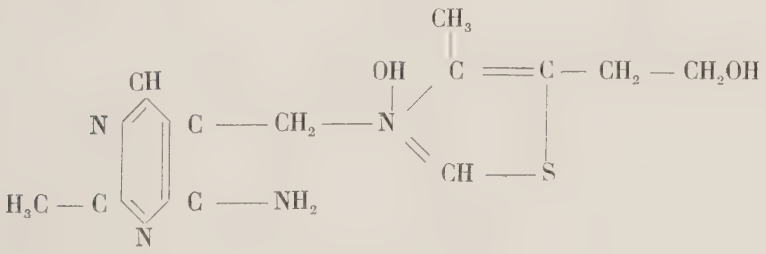
Déjà, dès 1915, Seidell, utilisant la terre à foulon pour adsorber la vitamine antinévritique, put obtenir une « terre activée » dont l'activité se manifestait chez le rat à la dose de 0 mg. 02.

En 1926, Jansen et Donath obtiennent un produit cristallisé, encore impur, actif à la dose de 0 mg. 009.

En 1928-1930, Kinnersley et Peters isolent de la levure de bière un produit ne contenant que la vitamine antinévritique et actif à la dose de 0 mg. 012.

Plus près de nous, en 1931, Windaus et ses collaborateurs, utilisant comme Seidell la levure de bière pour préparer une « terre activée », isolent finalement une substance guérissant la polynévrite du pigeon à la dose de 0 mg. 0024. Ils en déterminent, en 1935, la constitution chimique en mettant en évidence la présence de soufre dans la molécule.

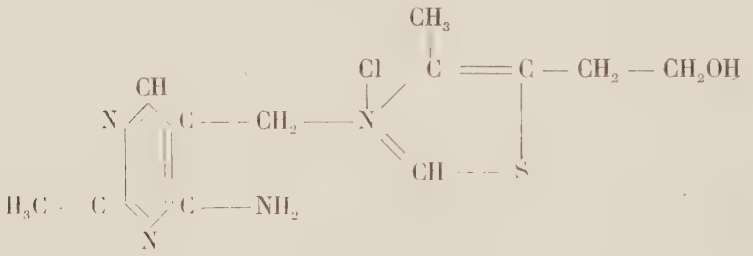
Aujourd'hui on sait que la vitamine B_1 répond à la formule brute $C_{12}H_{18}O_2N_4S$, qui se développe de la façon suivante :



Vitamine B_1

La molécule est constituée par un cycle hexagonal doublement azoté (cycle pyrimidique) et un cycle pentagonal soufré et azoté dérivé du thiazol, les deux cycles étant reliés par CH_2.

Cette molécule fournit, par fixation d'un HCl sur sa fonction aminée, un chlorhydrate bien cristallisé répondant à la formule brute $C_{12}H_{17}N_4OSCl$ établie depuis 1935 par Williams, Windaus, Kinnersley, Peters, Barger, Kühn, Andersag et Westphal, et qui se développe comme suit :



Chlorhydrate de vitamine B_1.

Le chlorhydrate de vitamine B_1, très soluble dans l'eau, sert à préparer les solutions utilisées en thérapeutique.

Ainsi donc, par étapes successives, les auteurs ont réussi à déterminer d'une façon parfaite la structure de la vitamine B_1; si bien qu'aujourd'hui, grâce à la chimie de synthèse, la thérapeutique est dotée d'un agent précieux dont les indications ne cessent de se multiplier. Ces indications dérivent de trois grands domaines pathologiques — neurologique, cardio-vasculaire et digestif — paraissant, à priori, sans unité. Cependant, grâce au rapprochement des signes cliniques observés sous les latitudes les plus diverses et grâce surtout à la médecine expérimentale, qui a permis, en particulier, de préciser les troubles métaboliques ou mieux de dysmétabolisme provoqués par l'avitaminose B_1, une pathogénie unique des syndromes traités s'est dégagée, et à la base de tous ces troubles on tend à invoquer l'avitaminose B_1 et le dysmétabolisme qu'elle engendre.

« L'étude expérimentale des avitaminoses, écrit Mouri-

quand, si on veut bien la poursuivre parallèlement à son étude clinique, permettra au médecin une pénétration plus profonde, plus intime dans celle du mécanisme des dystrophies par carence. »

C'est au rappel des notions acquises en matière d'avitaminose B_1 expérimentale que nous nous proposons de consacrer les quelques lignes qui vont suivre.

CHAPITRE PREMIER

I. — AVITAMINOSE B_1 EXPERIMENTALE

Les premières observations d'Eijkmann, ainsi que les expérimentations effectuées par la suite, portaient essentiellement sur la carence totale en vitamine B chez les oiseaux, le pigeon en particulier.

L'avitaminose ainsi provoquée comporte une symptomatologie digestive et neuromusculaire liée à des troubles de métabolisme. Elle a été maintes fois décrite; aussi nous semble-t-il inutile de la reprendre ici. Ce qui est intéressant, c'est de savoir que, au cours de la carence en facteur B_1, on observe des troubles absolument superposables à ceux de la polynévrite par avitaminose B totale.

Quant au métabolisme, et principalement celui des glucides, il semble également à certaines phases sous la dépendance de B_1.

Les travaux d'Abderhalden, portant sur le métabolisme des glucides, ont particulièrement insisté dans ce sens. C'est ainsi que cet auteur a montré l'élévation du taux du glycogène hépatique chez les animaux carencés en B_1 et le déclenchement de symptômes d'avitaminose B_1 par addition de quantité importante de sucres à un régime alimentaire normal.

Pour illustrer ce dernier fait, rappelons l'observation clinique de Stepp et Schroeder concernant un homme de 36 ans qui absorbait de une à trois livres de sucre par jour et qui présenta des symptômes d'avitaminose B_1 fruste. Quelques injections intraveineuses de B_1 cristallisée guérirent d'ailleurs rapidement ce saccharomane.

A cet égard, il est intéressant de noter que certains auteurs, tels que Collazo, Mme Randoin et Simonnet, Lecocq, Michaud, ont attiré l'attention sur la toxicité respective des divers sucres. Les mono-saccharides (glucose, lévulose, galactose), dont l'assimilation est immédiate, sont les plus nocifs; les disaccharides (maltose, lactose, saccharose) le sont un peu moins; les polysaccharides (amidon, cellulose) sont les moins toxiques.

A la lumière de ces faits, il semble que l'on soit en mesure d'affirmer que de fortes quantités de glucides, et principalement les monosaccharides, entraînent un véritable gaspillage de vitamine B_1 aboutissant rapidement à l'avitaminose.

Au contraire, les lipides semblent avoir une action d'épargne vis-à-vis de B_1. C'est ce qui ressort des travaux de certains auteurs tels que Westenbrinck. Ce dernier a remarqué chez les pigeons recevant un régime sans glucides et riches en lipides une résistance prolongée à l'avitaminose B_1. Bien plus, des pigeons carencés en B_1 et mis au régime glucidique deviennent polynévritiques au bout de dix-neuf jours, alors que ceux qui ont des lipides dans leur régime ne présentent ces symptômes qu'après vingt-sept jours.

En ce qui concerne les protides, certains auteurs émettent l'opinion que ces substances peuvent également intervenir dans le déclenchement de l'avitaminose B_1, les protides peptonisés étant plus nocifs que les protides non peptonisés. Mais l'état actuel de nos connaissances ne nous permet pas encore de formuler une conclusion sur ce point.

Au total, l'avitaminose B_1 se traduit par des troubles neuro-musculaires et par des troubles métaboliques portant notamment sur le métabolisme des glucides.

Nous nous réservons de revenir sur ce point particulier des processus métaboliques de la dégradation des glucides quand nous parlerons du principe de la méthode de dosage que nous avons employée au cours de nos observations; pour le moment, nous nous bornerons à dire que la vita-

mine B_1 intervient dans ces phénomènes, à la manière d'un ferment.

Tels sont, brièvement, les renseignements fournis par l'expérimentation. On doit se demander maintenant quelle est la quantité de vitamine B_1 suffisante pour nous mettre à l'abri de l'avitaminose.

II. — BESOINS EN VITAMINE B_1 SOURCES ALIMENTAIRES

S'il est certain que notre régime doit comporter une quantité optima de vitamine B_1, cette quantité ne saurait être représentée par une constante, le besoin individuel variant nécessairement avec un certain nombre de facteurs. En effet, l'évaluation précise des besoins journaliers en B_1 doit tenir compte de l'intensité des échanges nutritifs, de l'élévation de la température extérieure, de la croissance, de la grossesse, de l'allaitement et même de la race. Cependant, une notion résultant de ce que nous savons sur le métabolisme des hydrates de carbone reste fondamentale et doit s'appliquer à tous les cas : c'est que plus la quantité d'hydrates de carbone est grande, plus la quantité de B_1 doit être élevée.

Néanmoins, on s'accorde aujourd'hui à fixer autour de 1 mg. 5 par jour le besoin optimum en B_1 d'un adulte normal observant un régime équilibré. Chez le nourrisson, ce besoin est évalué dans les mêmes conditions à environ 1 mg. par jour.

Tel paraît être le résultat des travaux récents. Des auteurs tels qu'Abderhalden en Allemagne, Cowgill en Amérique, Meunier et Raoul en France, ont en effet établi des formules et des rapports en tenant compte des variables; cependant, tout en reconnaissant l'autorité indiscutable de ces vitaminologues éminents, il nous semble plus pratique de retenir le principe de Müller suivant lequel la proportion des

aliments dépourvus de facteurs B_1 ne doit pas dépasser le tiers de la ration journalière totale.

Il est donc nécessaire de connaître les principales sources alimentaires de B_1.

Pour 100 g.	mg de B_1.
Légumes :	
Carottes	0,18
Cresson	0,15
Laitue	0,27
Chou	0,12
Epinards	0,15
Tomates	0,12
Lentilles	0,4
Haricots	0,36
Pois	0,4
Pommes de terre	0,12
Viande et abats :	
Viande	0,15 — 0,9
Foie	0,3 — 0,9
Rein	0,3 — 0,9
Cervelle	0,15
Œuf :	
Jaune d'œuf	0,3 — 0,9
Coquillages :	
Huître	0,3
Lait	0,06
Fruits :	
Orange	0,3
Pain :	
Avec farine à 82 p. 100	0,13

D'autre part, la connaissance des aliments dépourvus de B_1 n'est pas sans intérêt :

Grains décortiqués;
Farines blutées débarrassées de la totalité des enveloppes du grain;
Pain blanc;
Amidon;
Pâtes;
Pommes de terre cuites;
Sucre;
Huiles animales et végétales.

En définitive, dans l'établissement d'un régime, il ne faut pas perdre de vue, comme le pense Javillier, que « mieux une ration est équilibrée, mieux sont respectés les rapports nécessaires entre aliments minéraux et aliments organiques, les rapports entre principes organiques, entre principes minéraux, entre vitamines et tous autres principes alimentaires, entre vitamines elles-mêmes, plus les exigences vitaminiques pourraient être abaissées sans dommage. L'harmonie de la vie est assurée par des apports équilibrés, par des forces qui, loin de se contrarier, s'associent. »

CHAPITRE II

LES AVITAMINOSES B_1 EN CLINIQUE

On a invoqué l'avitaminose B_1 comme pouvant être à la base de certains syndromes cliniques, notamment à la base des différents troubles comparables à ceux du béribéri. C'est de cette considération pathogénique qu'ont pris naissance les multiples indications de la vitamine B_1 dans les domaines neurologiques, cardio-vasculaires et digestifs.

Le cadre que nous nous sommes imposé dans ce travail ne nous autorise pas à étudier en détail tous les syndromes dérivant de ces trois grands domaines pathologiques et leurs rapports avec l'avitaminose B_1. Du reste, si pour quelques-uns de ces troubles la preuve de leur nature carentielle est faite, il est loin d'en être de même dans tous les cas.

C'est pourquoi, dans la rapide revue que nous nous proposons de faire suivre, nous préférons, d'une façon un peu artificielle peut-être, classer ces affections en deux groupes :

— d'un côté, les affections dont la pathogénie avitaminique est unanimement admise;

— de l'autre, les affections dans lesquelles l'intervention de l'avitaminose B_1 est encore très discutée.

Toutefois, nous ne manquerons pas de nous arrêter préalablement sur le béribéri, base d'étude des avitaminoses B_1.

Le béribéri.

Le béribéri, rappellerons-nous, est un syndrome endémo-épidémique, atteignant les mangeurs de riz, caractérisé :

— 1° au point de vue *clinique*, par des troubles gastro-intestinaux, qui ouvrent la scène, des œdèmes et des signes cardiaques, des troubles nerveux;

2° au point de vue *étiologique*, par la carence en vitamines B_1 de l'alimentation;

3° au point de vue *pathogénique*, par des troubles du métabolisme des glucides.

On a l'habitude de décrire une forme avec œdème, ou *béribéri humide* que l'on oppose au *béribéri sec*, ou forme polynévritique. Enfin ces deux formes se succèdent ou s'entremêlent dans la forme *mixte*.

A vrai dire, les aspects cliniques du béribéri sont très variés; il existe notamment de nombreuses formes frustes.

Le *béribéri humide* peut être défini comme un syndrome d'insuffisance cardiaque fonctionnelle avec anasarque.

Le *béribéri sec* se présente comme un syndrome polynévritique, tantôt limité aux membres inférieurs, tantôt plus étendu, parfois accompagné de manifestations psychiques où dominent la confusion et l'amnésie et qui évoque la psychose de Korsakoff.

Toutefois, chez le jeune enfant nourri au sein par une mère carencée chez laquelle l'avitaminose peut d'ailleurs rester inapparente, l'atteinte névritique frappe électivement de façon très remarquable les deux nerfs laryngés, entraînant l'aphonie.

L'action thérapeutique de la vitamine B_1 cristallisée dans le béribéri confirmé est véritablement « spectaculaire », entraînant en quelques jours la fonte des œdèmes ou la disparition des troubles moteurs (Aalsmer et Wenckebach, Toullec et Riou, Destribatz).

Affections dont la pathogénie avitaminique B_1 est admise.

A. — Seuls, deux syndromes entrent chez l'*adulte*, à notre avis, dans ce groupe; ce sont d'une part les polynévrites éthyliques et d'autre part les polynévrites gravidiques. Car s'il est vrai que les affections nerveuses périphériques ont intéressé la majorité des travaux, le rôle de l'avitaminose B_1 dans la genèse de toutes les polynévrites n'est pas définitivement acquis.

Les *polynévrites éthyliques* ont été les mieux étudiées. L'origine avitaminique B_1 entrevue par Shattuck en 1929, en a été démontrée en 1936 par Villaret, Lévy-Valensi, Justin-Bezançon, Tilitscheff et P. Klotz.

Il ressort de ces travaux que l'éthylique se trouve carencé du fait d'une anorexie globale souvent associée à des vomissements. De plus, cette insuffisance d'apport vitaminique se complique de troubles d'assimilation et d'utilisation des vitamines ingérées; en effet, d'une part, des lésions de gastrite atrophique vont à l'encontre de la fonction d'assimilation, et, d'autre part, une hépatite dégénérative importante et précoce entrave l'utilisation des vitamines, le foie étant le lieu de stockage de celles-ci.

Ce trouble nutritif constitué par un facteur alimentaire et un facteur métabolique nous place précisément dans les conditions d'apparition de l'avitaminose B_1 à ses débuts. D'ailleurs les deux facteurs ne tardent pas à s'intriquer profondément et il se constitue, d'après P. Klotz, dans la phase prépolynévritique, un véritable cercle vicieux pathologique : « Le déséquilibre nutritif accentue les lésions qui lui ont donné naissance, ce qui entraîne inévitablement une accentuation du processus carentiel. »

C'est ainsi qu'à la notion d'intoxication s'est substituée la notion de déséquilibre alimentaire et d'avitaminose. Si bien qu'à l'heure actuelle les cas de polynévrites alcooliques traitées et améliorées par la vitamine B_1 ne se comptent plus, la littérature mondiale en a enregistré un grand nombre.

Les *polynévrites gravidiques* ont également fait l'objet de recherches qui ont abouti à des résultats indiscutables.

On sait que les troubles nerveux sont fréquents au cours de la puerpéralité; en particulier, on observe des névrites diverses souvent tenaces. Or, d'une part, la pathologie tropicale nous enseigne que la grossesse favorise l'apparition du béribéri; d'autre part, on sait que la femme gravide de même que la nourrice exigent un apport de vitamines B quatre à cinq fois plus grand qu'en dehors de ces périodes physiologiques. D'ailleurs, il n'y a pas que l'avitaminose B_1 que l'on observe au cours de la gestation; celle-ci, par les bouleversements d'ordre métabolique qu'elle déclenche, est, en effet, un des facteurs de révélation de toutes les carences.

Toutes ces données constituent un faisceau d'arguments incontestables en faveur d'une pathogénie carentielle des polynévrites gravidiques. La vitaminothérapie B_1 en apporte la confirmation éclatante : Straus et Mc Donald, Theobald, H. Vignes, ont enregistré des succès manifestes.

B. — Chez l'*enfant*, avant d'aboutir à la carence avérée caractérisée par des accidents graves se terminant par une cachexie irrémédiable et par la mort, la privation de B_1 et le déséquilibre alimentaire qui en résulte sont d'abord très bien tolérés. C'est la *phase latente, inapparente*, bientôt suivie d'une *phase à symptomatologie fruste.*

La *phase latente*, assez courte, dure deux mois en moyenne. C'est à la suite d'alimentation à l'aide de produits amylacés dépourvus de B_1 que l'on peut observer ces cas. D'une façon générale, on peut affirmer que les carences en B_1 menacent l'enfant dès sa naissance, contrairement au scorbut qui ne se révèle presque jamais avant le huitième mois. La période la plus propice au développement de l'avitaminose B_1 se place toutefois vers le sixième ou huitième mois, au moment où l'on ajoute des farines avitaminées au lait.

Dans la seconde période, période des *symptômes frustes*, les signes qui doivent conduire à l'idée de carence sont sur-

tout l'*arrêt de croissance* et l'*anorexie*. Ribadeau-Dumas y a particulièrement insisté; on voit ainsi des enfants d'apparence dystrophique banale avec poids stationnaire malgré une ration de lait suffisante. Puis l'appétit diminue. L'enfant est pâle, il maigrit; parfois cet amaigrissement est masqué par de l'œdème. Bientôt l'anorexie est complète, et aux méfaits de la carence vient s'ajouter un état d'inanition plus ou moins accentué.

D'autres troubles digestifs peuvent apparaître dans cette deuxième phase de l'avitaminose : on peut voir de la constipation ou au contraire de la diarrhée.

Mais de tels nourrissons présentant vers 6 ou 8 mois le syndrome anorexie, pâleur et constipation, sont aussi généralement très nerveux : ils s'éveillent en sursaut au moindre bruit, crient beaucoup, fatiguent leur mère par leurs caprices et leurs exigences. Parfois il y a de l'hypertonie musculaire.

Il semble donc que l'enfant exige précocement un apport alimentaire en B_1, et si l'on augmente la quantité des farines avitaminées ou des sucres dans la ration journalière, il ne faut pas oublier d'ajouter en même temps un supplément de vitamines B_1 afin que l'équilibre nutritif ne soit pas modifié.

D'autre part, si des symptômes tels que l'anorexie, les troubles intestinaux et le nervosisme peuvent relever d'autres causes, la preuve de l'avitaminose B_1 dans leur genèse n'est plus à faire à l'heure actuelle. L'expérimentation a montré notamment, nous le rappelons, que l'anorexie est un fait constant quel que soit l'animal observé.

Syndromes dont la nature carentielle est encore discutée.

Nous réunissons dans ce groupe une série d'affections n'appartenant pas au même domaine pathologique et dont la seule unité consiste dans le fait qu'elles sont venues, tour à tour, enrichir la liste déjà impressionnante des affections traitées par la vitamine B_1.

Les unes sont d'ordre neurologique, les autres sont du domaine cardio-vasculaire, d'autres encore appartiennent à la pathologie digestive; enfin une dernière série, assez disparate, intéresse l'endocrinologie, l'ophtalmologie, etc.

Avitaminose B_1 et affections neurologiques.

A. — Syndromes nerveux périphériques.

1° *Polynévrites diabétiques.* — Dans ce domaine, l'observation de Rathery et P. Klotz portant sur un diabétique qui n'était ni alcoolique, ni tuberculeux, ni syphilitique, et qui, atteint d'une polynévrite à forme pseudo-tabétique, fut nettement amélioré par la vitamine B_1, a permis aux auteurs de conclure que, du point de vue doctrinal, la polynévrite diabétique n'offre pas de spécificité étiologique et que la lésion névritique est l'aboutissant d'un long trouble nutritif révélant la carence; du point de vue pratique, ils considèrent la vitamine B_1 comme le traitement de choix des polynévrites diabétiques.

2° La vitaminothérapie B_1 aurait, également, permis à différents auteurs d'améliorer certaines *polynévrites toxiques exogènes*, telles que les polynévrites arsénicales, thalliques, sulfamidiques, barbituriques, émétiques. Mais il s'agit là de faits trop récents, aussi nous bornons-nous à les enregistrer.

3° Quant aux *polynévrites diphtériques*, les recherches entreprises jusqu'ici n'apportent, en ce qui les concerne, que des éléments contradictoires. Pour notre part, la plupart de

nos recherches effectuées dans le Service de clinique médicale infantile ayant porté sur des petits malades atteints de diphtérie, nous reprendrons ailleurs l'étude de cette question.

4° *Névrites et névralgies.* — De nombreuses observations ont permis de mettre la vitamine B_1 au premier plan des antalgiques modernes. A. Sliosberg (de Paris) rapporte notamment des cas de sciatique, des névralgies crurales, des cas de plexite scapulo-humérale, des névralgies intercostales, faciales, des névralgies post-zostériennes, des douleurs périarticulaires, des cas d'algies des amputés, qui ont été améliorées ou guéries par la vitamine B_1.

B. — Affections du système nerveux central.

« Le rôle de l'avitaminose B_1 dans la genèse de certaines maladies infectieuses et toxiques du système nerveux central est actuellement franchement posé », écrit H. Schaeffer. Un certain nombre d'affections du système nerveux central semblent, en effet, relever, partiellement au moins, d'une avitaminose B_1. Cette hypothèse découle de constatations expérimentales, cliniques et anatomo-pathologiques.

Quel que soit le facteur causal, qu'il soit infectieux, toxique ou dysmétabolique, il semble qu'il agisse en réalisant dans l'organisme une carence en B_1. Tel paraît être, du moins, l'avis de Demole et Mc Cormick, qui ont longuement étudié tous ces faits.

Très rapidement, voici les maladies qui semblent bénéficier de la vitaminothérapie B_1 :

1° *Troubles mentaux d'origine alcoolique :*

a) *Delirium tremens.* — Obrefeld rapporte que dans un cas de délire aigu, l'administration d'une forte dose de vitamine B_1 lui a paru exercer une action sédative passagère. Kloster réunit 10 cas améliorés par le même traitement.

b) *Psycho-polynévrites alcooliques.* — Dans ce domaine,

les résultats obtenus sont variables suivant les auteurs, « variabilité qui dépend sans doute de la gravité et de l'ancienneté des troubles mentaux, de la technique thérapeutique employée et aussi de l'interprétation des résultats », nous dit Schaeffer.

On rencontre dans la littérature des cas de psycho-polynévrite alcoolique chronique traités et améliorés par la vitamine B_1 (Brodsky, Friedmann, Bersot), mais aussi des syndromes de Korsakoff d'origine éthylique avec troubles mentaux graves (état confusionnel, amnésie de fixation, fabulation) partiellement améliorés quant à la polynévrite périphérique, surtout au point de vue fonctionnel, et restés stationnaires quant aux troubles mentaux (Martimor et Neveu). Les observations de Bowman, Goodhart et Jolliffe n'apportent pas plus de conclusions définitives.

2° L'intervention de l'avitaminose B_1 a été invoquée, pour des raisons d'ordre thérapeutique, dans la genèse des *maladies organiques* du système nerveux central telles que l'encéphalite léthargique, la poliomyélite antérieure aiguë, les états parkinsoniens post-encéphalitiques, la sclérose en plaques, la myopathie pseudo-hypertrophique, les myasthénies, les syndromes neuro-anémiques, etc.

Mc Cormick a particulièrement mis en lumière la carence en B_1 au cours de ces diverses maladies.

Pour nous en tenir sur le plan de la *pédiatrie*, rapportons les observations de Mc Cormick concernant quatre enfants atteints de *poliomyélite antérieure aiguë*. Aussitôt après l'installation de la paralysie, on fait des injections sous-cutanées de 5 mg. de vitamine B_1 par jour. Les quatre enfants guérirent complètement sans séquelles paralytiques en un à deux mois.

Une autre observation du même auteur relate le cas d'un enfant de 14 ans atteint de *poliomyélite* avec paraplégie complète, paralysie du tronc et du membre supérieur droit, douleurs dans les membres et réaction albumino-cytologique

du liquide céphalo-rachidien. Au troisième jour d'un traitement intensif par la vitamine B_1 on note une atténuation des douleurs; puis suit une réapparition progressive des mouvements dans les bras et dans les jambes; et le malade guérit en moins d'un mois — guérison « dramatique », selon le mot de Mc Cormick.

Un autre enfant, âgé de 8 ans, atteint de *myopathie pseudo-hypertrophique* depuis plusieurs années, sort de son lit au bout de deux mois de vitaminothérapie B_1 et va à l'école quatre mois après !

C. — Syndromes neuro-végétatifs.

En 1938, le Professeur Leriche écrivait : « Peu d'entre nous sans doute savent qu'au Brésil, il a été démontré par l'Ecole de Sao-Paulo que le mégaœsophage, le mégacôlon, le mégauretère et la mégavessie sont à peu près sûrement des états créés par l'avitaminose B_1 par l'intermédiaire des lésions nerveuses dégénératives qu'elle produit. Le système neuro-végétatif est en effet très sensible à la privation de vitamine B_1. »

En effet, ces dilatations d'organes tubulaires, très répandues au Brésil, seraient liées à une avitaminose B_1 chronique, résultant d'une alimentation déficitaire. Ces ectasies s'expliqueraient par l'*achalasie*, c'est-à-dire par le défaut d'ouverture des sphincters musculaires lisses. Les Brésiliens, et notamment Etzel, ont mis en évidence les lésions histologiques de l'appareil nerveux intramural dans le mégacôlon. Ces lésions du plexus d'Auerbach et de Meissner, créées par l'hypovitaminose B_1, expliquent l'incoordination entre l'onde péristaltique et le relâchement des sphincters. Lorsque l'onde arrive au sphincter, elle le trouve fermé. Il y aurait donc lieu, selon l'Ecole brésilienne, d'intégrer dans le même cadre pathogénique toutes les perturbations sphinctériennes qui peuvent s'observer aux différents étages du tube digestif : achalasie du cardia donnant naissance au mégaœsophage,

achalasie du pylore et sténose hypertrophique du pylore, achalasie du sphincter pelvi-rectal entraînant le mégacôlon, achalasie du sphincter rectal et mégarectum.

Des arguments thérapeutiques et expérimentaux viennent à l'appui de ces faits : d'une part, des guérisons cliniques de mégacœsophage et de mégacôlon auraient été obtenues, au Brésil, par la vitaminothérapie B_1; d'autre part, Brodie et Mc Carrisson ont obtenu chez des animaux carencés en B_1 : l'un, une achalasie du pylore et des phénomènes de polynévrite; l'autre, des dilatations segmentaires du tube digestif, en particulier du côlon.

Quelque séduisante que paraisse être cette théorie parasympathique des dilatations d'organes, il est, pour le moins, prématuré de se prononcer en sa faveur. D'autant que, à côté d'elle, les opinions les plus autorisées semblent admettre une autre pathogénie neurogène mettant en cause le système sympathique et puissamment fondée sur des bases expérimentales et cliniques.

Avitaminose B_1 et affections cardio-vasculaires.

L'action quasi-expérimentale de la vitamine B_1, dans le béribéri, et notamment dans ses formes cardiaques, est bien connue. De là à faire de cette substance un agent thérapeutique de certaines *défaillances cardiaques* il n'y avait qu'un pas.

L'idée ne manquait pas de séduire différents auteurs.

Aujourd'hui, il semble à peu près admis qu'un mécanisme pathogénique identique intervient autant dans le cœur béribérique que dans certaines insuffisances cardiaques, notamment dans l'insuffisance cardiaque d'origine alcoolique.

En effet, dans un cas comme dans l'autre, les composés glucidiques non décarboxylés, tels que l'acide pyruvique, s'accumulent dans le sang et dans les tissus, traduisant ainsi le dysmétabolisme des glucides par avitaminose B_1.

Par ailleurs, les tonicardiaques et les diurétiques demeu-

rent sans action sur ces affections, comme ils le sont dans le béribéri, alors que la vitamine B_1 amène un changement vraiment stupéfiant.

Dans une publication récente, H. Gounelle groupe différents faits sous la rubrique « *Myocardie de carence* B_1 », qui peut s'observer chez un béribérique, un éthylique, peut-être chez le basedowien et peut-être aussi chez les surmenés physiques, sportifs en particulier.

Merle et Larpent, Langeron, ainsi que Villaret, Justin-Bezançon et P. Klotz confirment ces notions, et rapportent des succès vitaminothérapiques B_1 rapidement obtenus.

Dans le domaine des *affections vasculaires*, les artérites sténosantes semblent bénéficier de la vitaminothérapie B_1; quant au mode d'action du médicament, l'accord n'est pas fait entre tous les auteurs.

Avitaminose B_1 et pathologie digestive.

En dehors des syndromes neuro-végétatifs dont nous nous sommes occupé précédemment, l'avitaminose B_1 se manifeste, d'une façon plus vraisemblable, par divers *troubles digestifs*.

Ces troubles s'observent au complet dans le béribéri. Sous les climats métropolitains, rappelons que *chez l'enfant* de 6 à 8 mois, le symptôme majeur est constitué par l'*anorexie* (Karr, Drummond). *Une constipation opiniâtre* résistant aux laxatifs et cédant aux vitamines B l'accompagne. *Anorexie* et *constipation* sont probablement dues à l'atonie du pharynx, de l'estomac, de l'intestin, à l'arrêt des sécrétions; tous ces troubles traduisent sans doute l'atteinte du sympathique.

Mais la diarrhée peut alterner avec la constipation, et Mouriquand et Plagniol pensent que la *dyspepsie des farineux* ou *diarrhée des féculents*, caractérisée cliniquement par des accidents intestinaux, des troubles de la nutrition et une disparition de l'immunité, pourrait être une diarrhée par carence. Il est à noter que différents auteurs ont signalé l'association à la diarrhée des farineux d'œdème présentant tous les caractères des œdèmes carentiels.

Toujours est-il que tous ces troubles sont améliorés par un régime normal et surtout par la vitamine B_1.

Chez l'adulte, on constate les mêmes symptômes que l'on attribue à la même cause : « Il faut songer, écrit R. Turpin, à cette étiologie quand un adulte, aussi bien qu'un enfant, souffre de ballonnement du ventre, d'anorexie, de douleurs abdominales avec tympanisme, d'atonie gastrique et cæcale, d'alternance de constipation et de diarrhée mousseuse. »

Cette façon de voir semble être en accord avec ce que pense Gaehlinger (de Chatelguyon), qui attribue au manque de vitamines de la série B un rôle capital dans la genèse et l'entretien des côlites.

Certains auteurs, enfin, soutiennent l'origine avitaminique des *ulcères gastro-duodénaux*.

Avitaminose B_1 et affections diverses.

Diabète.

Le rôle de la vitamine B_1 dans le métabolisme des glucides légitimait l'appoint thérapeutique que l'on était en droit de solliciter de cette vitamine. Les travaux de Baronne, de P. Gottelebe, ceux de Rathery et Klotz, attribuent à la vitamine B_1 une *action hypoglycémiante*.

De plus, l'administration de la vitamine B_1 est utilisée avec succès par les vétérinaires dans l'acétonémie des bovins; et chez l'homme on aurait vu dans quelques cas la vitamine B_1 réduire le taux des composés cétoniques du sang.

Ainsi se trouve ouvert un champ d'expériences très intéressant qui est encore à défricher.

Hyperthyroïdie.

Les travaux récents sur les avitaminoses ouvrent des perspectives fort intéressantes sur le rôle de la vitamine B_1 dans l'hyperthyroïdie.

Aalsmeer, Toullec et Riou ont noté dans le béribéri comme

dans la maladie de Basedow la tachycardie, l'hypotension minima, l'efficacité de la thérapeutique iodée. Déjà, Laubry, Lœper et Carrière avaient rattaché la tachycardie basedowienne à un trouble du métabolisme glucidique. Récemment, rappelons que Gounelle intègre dans le cadre des « *Myocardies de carence* B_1 » les troubles cardiaques du Basedow.

Affections oculaires.

Pour Fischer (d'Utrecht), l'avitaminose B_1 serait à l'origine de la *cataracte;* en effet, cet auteur aurait noté l'absence de vitamine B_1 et l'augmentation de certains témoins de l'avitaminose B_1 tels que l'acide pyruvique dans le cristallin opacifié.

L'*amblyopie* et la *névrite optique rétro-bulbaire* ont été observées par Lesné et Clément au cours d'avitaminose B, et Obrefeld rapporte quelques observations de névrites optiques légèrement améliorées par la vitamine B_1.

Enfin, le rôle de l'avitaminose B_1 dans les affections externes de l'œil, telles que les *orgelets*, est actuellement posé.

En conclusion, tout d'abord limitée au béribéri, dont les similitudes étiologiques et symptomatiques avec la polynévrite aviaire expérimentale étaient frappantes, l'expression clinique de l'avitaminose B_1 a vu son champ s'élargir considérablement dans ces dernières années avec la découverte des facteurs de révélation toxiques, infectieux, alimentaires des carences frustes, qui permit de lui rattacher divers syndromes névritiques, myocardiques et digestifs. Parmi ces facteurs, l'éthylisme et l'auto-intoxication gravidique, le déséquilibre de la ration alimentaire dans le sens d'une surcharge glucidique, sont au premier plan, et le rôle de l'avitaminose B_1 dans la pathogénie des polynévrites éthyliques et gravidiques, du syndrome de Korsakoff, de la myocardie des alcooliques, paraît fondamental pour ne citer que les principales manifestations pathologiques qui lui ont été attribuées.

Par ailleurs, l'action thérapeutique heureuse de la vita-

mine B_1 dans divers syndromes neurologiques périphériques ou centraux, le diabète, etc., a pu autoriser certains auteurs à élargir, sans doute un peu abusivement, le cadre clinique des avitaminoses B_1, là où s'exerçait seulement telle ou telle des propriétés pharmacodynamiques de la vitamine B_1 introduite à hautes doses dans l'organisme.

*
* *

La vitaminothérapie B_1

La *forme* utilisée en thérapeutique est le chlorhydrate de vitamine B_1, produit cristallisé, très soluble, que l'on trouve dans le commerce soit en comprimés de 1 mg.; soit en ampoules de 1 cm^3 dosées à 2 mg. (dosage normal) ou à 10 mg. (dosage fort).

Les voies d'introduction de la vitamine B_1 ont leur importance et méritent d'être envisagées. La *voie buccale* est la plus commode, mais son emploi est subordonné, ici comme ailleurs, à l'état du tractus digestif; elle n'est donc pas la plus efficace, et, chaque fois qu'on voudra obtenir une action rapide, il vaut mieux, semble-t-il, s'adresser aux *voies parentérales*. Ici encore, il semble que les *injections intramusculaires* doivent être préférées aux *voies sous-cutanées* et *endoveineuses* (Fiessinger); ces dernières sont suivies, notamment, d'une élimination trop rapide. Enfin, la question s'est posée de savoir s'il n'y aurait pas avantage à porter la vitamine B_1 directement au contact des centres nerveux en utilisant la *voie épidurale* ou la *voie sous-arachnoïdienne*. Ces deux modes d'administration ont été également utilisés sans inconvénient, sans réactions appréciables semble-t-il.

Au point de vue de sa *toxicité*, les recherches pratiquées en série sur des animaux différents par Molitor et Sampson ont montré que la vitamine B_1 est peu toxique. Chez l'homme, la même innocuité a été observée (Worthans, Williams, Waterman). D'autre part, il semble qu'il n'y a pas lieu de craindre des phénomènes toxiques par accumulation : Weiss et Wilkins ont donné à leurs malades 50 mg. par jour sans observer le moindre symptôme d'intoxication.

L'*utilisation* de la vitamine B_1 a été étudiée par Knott; pour cet auteur, qui a observé un certain nombre d'enfants, plus la vitamine B_1 est administrée à forte dose, plus l'organisme la retient. Cependant, l'organisme semble incapable d'accumuler une réserve suffisante de vitamine B_1. Une notion pratique se dégage de ces faits, c'est que la vitamine B_1 doit être apportée d'une façon continuelle et à dose suffisante.

En ce qui concerne l'*élimination* de la vitamine B_1, les premières déterminations faites à l'aide de méthodes biologiques ont permis d'établir que lorsque l'alimentation contient des doses suffisantes de vitamine B_1, l'urine humaine est douée d'un pouvoir antinévritique, et que par conséquent les reins, quand ils sont sains, éliminent la vitamine B_1 ingérée en excès (Gaglioni, Helmer, Knott). Dans la suite, Jansen, Karrer, Ritsert, montrent que les sujets nourris normalement éliminent en vingt-quatre heures de 110 à 520 γ de vitamine B_1. Ces auteurs confirment, en outre, que la proportion excrétée s'abaisse au fur et à mesure que la quantité administrée augmente. Leong, puis Schultz et ses collaborateurs, se demandant alors ce que devenait la quantité que l'on ne retrouve pas dans l'urine, sont arrivés à montrer qu'il existe une excrétion fécale de vitamine B_1, notamment dans les administrations *per os*.

La *posologie* de la vitamine B_1 semble impossible à codifier d'une façon précise. La plupart des auteurs administrent aujourd'hui de 10 à 20 mg. par jour. Les résultats sont cependant variables, les uns obtiennent une amélioration dès le troisième ou quatrième jour du traitement, les autres ont dû quelquefois persévérer des mois avant de voir s'installer les symptômes favorables, d'autres enfin n'ont pu constater la régression des troubles qu'après administration de doses très fortes (50 à 100 mg.). C'est dire qu'il faut tenir compte de la *vitamino-sensibilité* et de la *vitamino-résistance*.

Nous ne reprendrons pas la question des *indications* de la vitamine B_1, qui se font plus nombreuses chaque jour et dont nous avons donné dans ce chapitre un aperçu suffisant.

CHAPITRE III

AVITAMINOSE B_1 CHEZ L'ENFANT

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Il nous a paru intéressant de rechercher l'intervention de l'avitaminose B_1 dans diverses affections de l'enfant. Rappelons, en effet, qu'une pathogénie avitaminique est actuellement posée dans certaines maladies fréquemment rencontrées chez l'enfant telles que poliomyélite antérieure aiguë, encéphalite léthargique, polynévrites diphtériques, syndromes neuro-anémiques et affections du tube digestif (sténose hypertrophique du pylore, mégacôlon, certaines gastro-entéropathies), etc.

Les circonstances ne nous ont pas permis de donner plus d'ampleur à nos recherches, aussi notre modeste contribution va-t-elle seulement porter sur :

2 cas d'*anémie;*
2 cas de *maladie de Marfan* (vomissement habituel du nourrisson);
1 cas de syndrome de Guillain-Barré;
15 cas de *diphtérie* compliquée ou non de polynévrite.

Au cours de nos observations, nous avons recherché chez nos petits malades la carence en vitamine B_1 par la méthode de Clift et Cook, telle qu'elle est donnée par Banerji et Leslie J. Harris.

Mais avant de rapporter ces observations, il nous faut tout d'abord signaler rapidement les différentes méthodes de dosage de la vitamine B_1 et exposer le principe de celle que nous avons employée.

Les méthodes de dosage de la vitamine B_1.

Ces méthodes peuvent être classées en :

a) Méthodes biologiques;
b) Méthodes chimiques;
c) Méthodes physico-chimiques;
d) Méthodes biochimiques.

a) Les Méthodes biologiques sont nombreuses mais peu pratiques. Les plus connues sont :

1° Le *test curatif du pigeon* (Kinnersley et Peters), qui utilise les pigeons carencés présentant une forme spasmodique pure du béribéri; on obtient ainsi la « dose quotidienne du pigeon ».

2° Le *test de croissance du rat* (Chick et Roscoe), qui repose sur l'arrêt de la croissance survenu chez l'animal jeune privé de B_1; l' « unité de croissance du rat » est la quantité de substance qui provoque une augmentation de poids de 12 grammes par semaine chez le jeune rat carencé.

3° Le « *pulse-test* » (Brich et Harris); cette épreuve, dite de la bradycardie, repose sur les observations de Brich et Harris, qui ont noté que l'une des premières manifestations de l'avitaminose B_1 chez le rat était le ralentissement du pouls, dont la fréquence passe de 500 à 300 battements par minute. L'administration de B_1 fait remonter très rapidement le nombre de pulsations; du degré et de la durée de l'amélioration observée on déduit facilement la quantité de vitamine mise en œuvre.

4° Le « *catatorulin-test* » (Peters), qui consiste à comparer *in vitro* l'oxydation du glucose ou de l'acide lactique par les tissus cérébraux du pigeon normal et du pigeon polynévritique. L'action curatrice de la vitamine B_1 se manifeste également *in vitro :* le tissu cérébral malade recouvre sa fonction respiratoire, et l'intensité des oxydations est fonction de la dose de vitamine B_1.

5° Enfin le *test de croissance du staphylocoque doré*, que nous nous contentons de mentionner.

b) Les Méthodes chimiques ont l'inconvénient de ne pas être spécifiques. Elles sont basées sur certaines réactions colorées telles que la coloration rouge avec le diazoïque de l'acide sulfanilique ou de la p. amino-acétanilide, en solution alcaline; le précipité orangé avec l'iodo-bismuthate de potassium.

c) Les Méthodes physico-chimiques sont supérieures aux autres. Signalons en particulier la méthode de Jansen, qui consiste à transformer la vitamine B_1 en *thiochrome* par oxydation, à extraire le colorant par l'alcool isobutylique et à mesurer l'intensité de la fluorescence en lumière ultra-violette en la comparant avec une solution-témoin.

Flavier et Génevois (de Bordeaux) extraient le thiochrome par du chloroforme qui ne présente pas l'inconvénient de l'alcool isobutylique d'être souvent légèrement fluorescent et de nécessiter une distillation.

d) Les Méthodes biochimiques dont nous allons parler maintenant sont des méthodes indirectes. Elles dosent les produits intermédiaires du métabolisme des glucides, tels que l'*acide pyruvique*, qui sont des témoins indirects de l'avitaminose B_1. Un aperçu aussi rapide que possible concernant l'intervention de la vitamine B_1 dans le métabolisme des glucides doit précéder, nous semble-t-il, l'étude de ces méthodes. Les travaux de Neuberg, Lohmann, Meyerhof, ont montré que la dégradation des glucides dans l'organisme peut se faire suivant deux cycles, *anaérobie* et *aérobie*.

Très schématiquement, on peut dire que *dans le cycle anaérobie*, on assiste en quelque sorte à la fermentation du glucose conduisant à la formation d'acide lactique.

Dans le *cycle aérobie*, ou *cycle oxydatif*, l'acide lactique va subir l'une ou l'autre des transformations suivantes : ou bien il est transformé en glycogène, ou bien il est brûlé, et c'est cette réaction qui donne naissance à l'acide pyruvique.

Dans les conditions normales, grâce à des processus chimiques que l'on s'efforce encore de préciser, cet acide pyru-

vique est décarboxylé, et il semble que la vitamine B_1 intervienne dans cette décarboxylation *à la façon d'un ferment, d'un catalyseur*. De nombreuses expériences effectuées *in vitro* sont à l'appui de cette façon de penser. En particulier, du tissu cérébral de pigeon carencé placé dans une solution de Ringer cesse très rapidement de respirer quand on ajoute des pyruvates. L'addition d'une faible quantité de B_1 ramène aussitôt la consommation d'oxygène à son taux normal. La vitamine B_1 se comporte donc comme un véritable catalyseur de la dégradation de l'acide pyruvique (Peters, Westenbrinck). En 1937, Lohmann apporte des précisions nouvelles sur le mode d'action de la vitamine B_1. Cet auteur a pu isoler de la levure de bière une « *co-carboxylase* » dont la constitution chimique et les propriétés permettent de penser qu'il s'agit d'un *ester pyrophosphorique* de B_1. C'est la « *co-carboxylase* » qui catalyse la décarboxylation de l'acide pyruvique. Cependant, la possibilité d'une action en liaison avec un ferment spécifique de nature protéique n'est pas exclue.

Quoi qu'il en soit, cette fonction catalytique attribuée à B_1 — ou mieux à la « *co-carboxylase* » — dans la dégradation de l'acide pyruvique est à retenir, car elle permet d'expliquer certains faits constatés au cours de l'avitaminose B_1, tels que l'accumulation d'acide pyruvique dans les tissus et les humeurs, et en particulier l'élévation de ses taux sanguin et urinaire au cours du béribéri (Platt et Lu).

L'acide pyruvique ainsi en excès dans les humeurs constitue un excellent témoin indirect de l'avitaminose B_1 : c'est le principe de la méthode de dosage que nous avons employée.

D'autre part, la constatation de cet excès a fait se demander à de nombreux auteurs si l'acide pyruvique et les autres substances nées simultanément du dysmétabolisme glucidique n'étaient pas directement responsables, par leur toxicité, des lésions nerveuses ou myocardiques (Zadoc-Kahn) retrouvées et si l'avitaminose B_1 ne devait pas en définitive être, au moins

en partie, considérée comme une auto-intoxication pyruvique.

Dans ces conditions, la connaissance des taux sanguin ou urinaire d'acide pyruvique présente pour le clinicien un double intérêt : d'une part, elle confirme l'existence d'une avitaminose B_1 avérée et, d'autre part, elle permet de déceler les carences frustes.

Les biochimistes ont mis au point des techniques de dosage de l'acide pyruvique dans le sang et dans l'urine.

La méthode que nous avons employée consiste à rechercher dans l'urine les substances se combinant au bisulfite de soude (« *bisulphite-binding-substances* » ou « B. B. S. » de Clift et Cook, 1932). Théoriquement, on dose par ce procédé la quantité totale de substances aldéhydiques, plus certaines substances cétoniques, et surtout l'acide pyruvique.

Le principe de la méthode consiste à ajouter un excès de bisulfite de soude à de l'urine *acide* afin de fixer tous les groupes aldéhydiques et cétoniques. L'excès de bisulfite est neutralisé par dosage avec une solution titrée d'iode. Finalement, le bisulfite combiné est libéré par addition d'*alcali* et on le titre avec la solution d'iode.

Le manuel opératoire est très simple et le dosage ne nécessite qu'un matériel et un nombre de réactifs restreints.

On amène l'urine à un pH compris entre 2 et 4 avec II ou III gouttes d'acide acétique pur. Après centrifugation, on met dans un bécher 1 cm^3 d'urine acide claire et 5 cm^3 d'une solution de bisulfite de soude à 1 p. 100 préparé extemporanément.

Après avoir laissé le mélange 15 minutes au repos, on ajoute 1 cm^3 d'empois d'amidon à 1 p. 100. Puis, au moyen d'une burette graduée, on fait couler goutte à goutte dans le mélange, d'abord une solution d'iode $\frac{N}{10}$, ensuite une solution d'iode $\frac{N}{100}$ contenue de préférence dans une microburette; on arrête l'opération quand on obtient une couleur bleue, qui doit persister au moins 15 secondes.

On ajoute alors 5 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de soude qui décolore le mélange. Puis de nouveau on titre avec seulement la solution d'iode $\frac{N}{100}$ jusqu'à obtention d'une coloration bleue persistant au moins 15 secondes.

Soit x le nombre de centimètres cubes de la solution d'iode $\frac{N}{100}$ utilisé pour cette dernière réaction. Sachant que 1 cm³ de cette solution $\frac{N}{100}$ correspond à 0 mg. 44 d'acide pyruvique et en désignant par n la quantité d'urine de vingt-quatre heures, un calcul très simple permet d'obtenir le taux d'acide pyruvique éliminé par l'urine de 24 heures en effectuant l'opération suivante :

$$0 \text{ mg. } 44 \times x \times n.$$

Cette technique est, comme on peut s'en rendre compte, d'une grande simplicité. Elle est appelée à rendre de grands services aux praticiens qui, comme les médecins coloniaux, exercent loin de tout centre médical important.

Une cause d'erreur est cependant à signaler : c'est l'existence d'une acétonurie; on sait notamment la fréquence d'une telle éventualité chez l'enfant. Or, dans ce cas, le taux des B. B. S. se montre élevé bien que l'acide pyruvique soit dans ses limites normales. La recherche de l'acétonurie par les méthodes de Gerhardt ou de Legal pratiquée au préalable met facilement le médecin à l'abri d'une telle erreur.

Cette restriction étant faite, les premières observations chez l'homme montrent que les valeurs les plus élevées en B. B. S. sont associées avec une faible teneur urinaire en vitamine B_1 et parfois avec des symptômes névritiques.

Normalement le taux moyen de B. B. S. est compris entre 150 et 200 mg. par 24 heures; de 500 à 700 mg. par 24 heures, on peut admettre l'existence d'une hypovitaminose B_1; au-delà de 700 mg. par 24 heures, il s'agit manifestement d'une avitaminose B_1.

Une difficulté matérielle résulte de l'impossibilité de re-

cueillir les urines chez les nourrissons du sexe féminin; aussi nos observations de nourrissons n'ont-elles pu porter exclusivement que sur des garçons.

*
* *

Observations.

Il nous a paru intéressant de rechercher l'intervention de l'avitaminose B_1 dans deux cas d'*anémie* où la pluricarence alimentaire paraissait jouer le rôle fondamental.

Osbervation I.

Jacques F..., âgé de 13 mois.

Anémie chlorotique et hypotrophie considérable avec troubles digestifs persistants (diarrhées mucogrumelleuses) et œdèmes des membres inférieurs. L'enfant est nourri exclusivement au sein par sa mère, dont l'alimentation paraît nettement déficiente.

Il semble s'agir d'une *anémie ferriprive* qui s'améliorera d'ailleurs rapidement sous l'influence du traitement martial.

Le dosage de l'acide pyruvique urinaire, pratiqué à trois reprises, nous a montré des chiffres normaux, qui nous ont permis d'exclure l'intervention de l'avitaminose B_1 dans ce cas.

Voici ces chiffres (par 24 heures) :

1er dosage : 63 mg.;
2e dosage : 118 mg.;
3e dosage : 134 mg.

Observation II.

Paulette V..., âgée de 10 ans.

L'enfant est entrée à l'hôpital le 21 janvier 1941 pour une anémie profonde remontant, semble-t-il, à plusieurs mois. L'enquête menée auprès de l'entourage apprend que cette enfant était soumise depuis longtemps à des privations multiples, couverte de vermine et se trouvait dans un état de misère physiologique profonde depuis des semaines; il en était de même de ses 9 frères et

sœurs, dont 2 durent être hospitalisés et, chose remarquable, présentaient aussi une anémie cependant plus discrète et qui s'améliora rapidement sans traitement spécial.

L'examen révèle tout d'abord une décoloration très accentuée de la peau et des muqueuses; il n'y a pas d'adénopathie ni d'hépato-splénomégalie.

L'examen neurologique montre l'existence d'une parésie spasmodique des membres inférieurs avec hyperréflexie tendineuse, réflexes ostéo-périostés, clonus du pied; le réflexe cutané plantaire se fait des deux côtés en flexion; il n'y a pas de troubles sensitifs : ni paresthésie ni altération des sensibilités profonde et superficielle.

Au niveau des membres supérieurs, il y a également une parésie manifeste prédominant sur les extenseurs; les réflexes tendineux sont faibles.

L'examen hématologique (Dr Bentégeat) donne les résultats suivants :

Taux de l'hémoglobine : 40 p. 100.

Numération hémo-leucocytaire :

Globules rouges : 1.700.000;
Globules blancs, 9.600.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles, 68 p. 100;
Lymphocytes, 18 p. 100;
Monocytes, 6 p. 100;
Monocytes multilobés, 4 p. 100;
Normoblastes, 4 p. 100.

Anisocytose très marquée.
Poïkilocytose légère.
Polychromatophilie.

La ponction sternale (Dr Bentégeat) permet d'établir la formule ci-dessous :

Polynucléaires neutrophiles, 20 p. 100;
Polynucléaires éosinophiles, 9 p. 100;

Myéloblastes, 0,5 p. 100;
Promyélocytes neutrophiles, 1,5 p. 100;
Myélocytes neutrophiles, 17,5 p. 100;
Myélocytes éosinophiles, 4 p. 100;
Métamyélocytes neutrophiles, 10 p. 100;
Promacroblastes, 1 p. 100;
Macroblastes basophiles, 3 p. 100;
Macroblastes orthochromatiques, 1,5 p. 100;
Normoblastes basophiles, 2,5 p. 100;
Normoblastes polychromatophiles, 3,5 p. 100;
Normoblastes orthochromatiques, 14 p. 100;
Monocytes, 2,5 p. 100;
Lymphocytes, 8,5 p. 100;
Cellules plasmatiques, 1 p. 100.

$$\text{Rapport } \frac{\text{Granulocytes}}{\text{Erythrocytes}} = 2{,}2.$$

L'examen du liquide gastrique montre une acidité libre très diminuée : 0 g. 03 p. 1.000.

La bilirubinémie est normale : 0 g. 002 p. 1.000.

L'élimination urinaire d'acide ascorbique est très faible : 3 mg. 003 p. 1.000.

Un premier *dosage de l'acide pyruvique sanguin* pratiqué par le Docteur Servantie vers cette époque montre un taux très sensiblement augmenté : 0 g. 0248 p. 1.000 au lieu de 0,007 à 0,015, limites normales.

Les autres examens biologiques sont restés négatifs (recherche des parasites dans les selles, etc.).

Après une transfusion sanguine faite d'urgence devant la gravité de l'anémie présentée par cette enfant, on institue un traitement hépatothérapique en injections auquel on associe l'acide ascorbique également par voie parentérale et la vitamine B_1 cristallisée injectée par les veines (10 mg. par jour). Soit 22 injections intraveineuses de vitamine B_1 cristallisée à 10 mg. à dater du 24 janvier; 28 injections sous-cutanées d'acide ascorbique à 10 cg. à partir de la même date.

Dans les jours qui suivent, l'état de l'enfant s'améliore rapidement; en particulier les symptômes neurologiques régressent en quelques semaines : les réflexes tendineux se font moins vifs, les ostéo-périostés et la trépidation épileptoïde du pied disparaissent,

L'examen du fond d'œil montre un aspect normal.

Le 1er février, *le taux d'acide pyruvique dans le sang*, dans le deuxième examen (Dr Servantie), se révèle inférieur à 0 g. 015, par conséquent compris dans les limites normales après 7 jours de traitement vitaminique.

Un dosage d'acide pyruvique urinaire pratiqué le même jour par nous-même montre un chiffre normal : 154 mg.

Le 19 mars, *l'examen du sang* donne les résultats suivants :

Taux de l'hémoglobine : 75 p. 100.

Numération hémo-leucocytaire :

Globules rouges, 3.950.000;
Globules blancs, 14.200.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles, 49 p. 100;
Polynucléaires éosinophiles, 16 p. 100;
Lymphocytes, 20 p. 100;
Mononucléaires, 4 p. 100;
Monocytes multilobés, 1 p. 100.

Les symptômes neurologiques ont régressé complètement et l'enfant quitte l'hôpital peu après cette date en excellent état.

En conclusion, il paraît s'être agi d'une anémie grave normoblastique, cryptogénétique, mais apparue dans des conditions étiologiques bien précises qui laissent supposer, avec une vraisemblance suffisante, l'intervention de facteurs carentiels multiples. La carence en vitamine C était certaine, celle aussi en B_1 et peut-être faut-il faire jouer à cette dernière un rôle important dans l'apparition des symptômes spasmodiques présentés par cette petite malade. Sous l'influence d'une vitaminothérapie mixte C et B_1, l'amélioration fut d'ailleurs rapide autant de l'anémie que des symptômes nerveux; il est vrai que l'hépatothérapie y fut associée.

Ainsi donc, nous avons recherché l'intervention de l'avitaminose B_1 dans 2 cas d'anémie où le facteur carentiel alimentaire paraissait fondamental. Dans le premier cas (chlorose du nourrisson), cette recherche fut négative.

Dans le deuxième, au contraire (anémie grave cryptogénétique du grand enfant avec parésie spasmodique des membres inférieurs), cette recherche fut positive, apportant une intéressante contribution au problème de l'origine avitaminique B_1 des syndromes neuro-anémiques.

*
* *

Les deux observations qui vont suivre portent sur deux cas de *maladie de Marfan* (vomissement habituel). L'intervention de l'avitaminose B_1 dans le développement de la dystonie neuro-végétative qui paraît conditionner cet état a été, en effet, souvent invoquée.

Observation I.

Georges S..., 2 mois 1/2. Allaitement mixte.

Vomit depuis l'âge de 18 jours.

Résultats des dosages de *l'acide pyruvique urinaire :*

1er dosage : 194 mg.;
2e dosage : 40 mg.;
3e dosage : 38 mg.

Observation II.

Jean-Pierre C..., 3 mois 1/2. Allaitement mixte.

Vomit depuis l'âge de 20 jours.

Résultats des dosages de *l'acide pyruvique urinaire :*

1er dosage : 171 mg.;
2e dosage : 80 mg.;
3e dosage : 82 mg.

Dans ces deux cas, que nous avons pu étudier, les taux de l'acide pyruvique urinaire étaient normaux, et l'avitaminose B_1 ne semblait point intervenir.

*
* *

Nous avons eu l'occasion, dans un cas de syndrome de Guillain-Barré observé dans le service du docteur Boisserie-Lacroix, de rechercher l'avitaminose B_1.

Observation.

R... (Jean), âgé de 4 ans.

Entre dans le service le 27 juin 1941 avec le diagnostic de poliomyélite.

Depuis huit jours environ l'enfant ne peut plus marcher et présente de violentes douleurs dans les membres inférieurs.

Il n'y a jamais eu de température.

A l'examen, on constate l'existence d'une paraplégie incomplète; l'enfant est incapable de se tenir debout sans soutien, mais mobilise ses membres inférieurs dans son lit. Les réflexes tendineux sont tous abolis. Le réflexe cutané plantaire se fait en flexion des deux côtés, mais, surtout, on est frappé par l'existence d'une hyperesthésie cutanée et à la pression des masses musculaires extrêmement vive.

Au niveau des membres supérieurs, on retrouve cette hyperesthésie un peu moins marquée et l'aréflexie tendineuse. La force musculaire ne paraît pas très sensiblement diminuée.

Il n'y a nulle part de myoclonies.

Les nerfs crâniens sont indemnes (ni paralysie faciale, ni strabisme).

Il est impossible de faire asseoir l'enfant sur son lit par suite d'une contracture intense des muscles lombaires, qui paraît d'ailleurs consécutive à l'élongation douloureuse des masses musculaires.

Très probable cliniquement, le diagnostic de *poly-radiculonévrite* de Guillain-Barré est confirmé par le résultat de la ponction lombaire :

Albumine, 1 g. 20;
Glucose, 0 g. 78;
Chlorures, 7 g. 10;
Absence de germes;
Cytologie (Nageotte), 2,86 éléments par mm^3; lymphocytose, donc *dissociation albumino-cytologique.*

Pratiqué au 12e jour, l'*examen électrique* montre au niveau des membres supérieurs et inférieurs une diminution importante de l'excitabilité faradique, une diminution nette de l'excitabilité galvanique sans modification de la formule polaire, ni de la forme de la secousse.

Un premier dosage de l'*acide pyruvique urinaire*, pratiqué le 26 juin 1941, a montré un chiffre notablement élevé : 783 mg. p. 1.000.

On institue en conséquence un traitement par la vitamine B_1 cristallisée en injection intramusculaire : 10 mg. par jour.

Sous cette influence, les phénomènes douloureux rétrocèdent rapidement. Le 7 juillet 1941, l'hyperesthésie a complètement disparu; par contre, les troubles moteurs ne sont pas sensiblement modifiés et l'aréflexie tendineuse persiste.

Un deuxième dosage de l'*acide pyruvique urinaire* pratiqué le même jour montre un taux sensiblement normal : 250 mg. par 24 heures.

En conclusion, sans rien préjuger du rôle joué par l'avitaminose B_1 dans la pathogénie du syndrome de Guillain-Barré, l'organisme carencé constitue sans doute un terrain particulièrement favorable au développement de ce syndrome et en particulier à la gravité des troubles sensitifs.

*
* *

Dans le domaine des *polynévrites diphtériques*, les recherches effectuées jusqu'ici n'ont apporté que des résultats contradictoires. C'est ainsi que Sciclounoff a noté la régression remarquablement rapide, en quatre jours, d'une paralysie

diphtérique et que Knapp a remarqué l'influence certaine de la vitamine B_1 sur la disparition des phénomènes paralytiques postdiphtériques. Par contre, Peters et Cunningham ont essayé, mais en vain, la vitaminothérapie B_1 préventive chez 10 malades atteints d'angine diphtérique grave. De son côté, Tecilazic a rapporté des essais récents mais guère plus concluants.

Aussi, avons-nous cru intéressant, en présence des nombreux cas de diphtérie compliquée ou non de polynévrite qui furent observés dans le service de clinique médicale infantile dans le courant du premier semestre 1941, de reprendre l'étude de ce problème et de rechercher en particulier si les diphtéries qui devaient se compliquer plus ou moins tardivement d'accidents polynévritiques ne comportaient pas, par rapport aux autres, un terrain, plus ou moins fortement carencé en vitamine B_1, susceptible de favoriser le développement des manifestations nerveuses.

Nous avons, dans ce but, pratiqué des dosages urinaire ou sanguin d'acide pyruvique : d'une part, chez 4 petits malades atteints de polynévrite diphtérique (ce seront nos observations I, II, III et IV); d'autre part, chez plusieurs enfants atteints de diphtérie bénigne ou grave, parfois même mortelle, mais chez lesquels les localisations nerveuses firent défaut ou bien se limitèrent à l'atteinte locale du voile du palais (ce seront nos observations V à XV).

Observation I.

Roger B..., 4 ans.

Fait, vers le 10e jour d'une angine diphtérique maligne, une paralysie précoce du voile accompagnant les signes viscéraux d'un syndrome secondaire malin (albuminurie : 3 g. 20; urée sanguine : 0 g. 65), qui s'améliorera lentement.

Vers le 30e jour, l'enfant devient paraplégique.

L'examen montre une paraparésie des membres inférieurs avec abolition des réflexes tendineux. Au niveau des membres supé-

rieurs, les réflexes sont également abolis, la force musculaire légèrement diminuée.

Dans les jours suivants, la paralysie s'étend aux muscles du tronc et l'enfant est incapable de s'asseoir seul dans son lit. En même temps apparaît une paralysie faciale gauche du type périphérique qui régressera après quelques jours.

Traitement :

Sérum antidiphtérique : 150.000 unités;

Strychnine;

Vitamine B_1 cristallisée : 10 mg. par jour à partir du 38e jour jusqu'au 55e, en injection intramusculaire.

Dosages de l'acide pyruvique urinaire :

Jour de la maladie.	Taux en mg. de B B. S. par 24 h.
37e	118
40e	280
44e	124
45e	114
47e	161
48e	157
50e	101
51e	83,6
52e	61,6
55e	112,6
68e	182,6
75e	88

Il s'est agi, en conclusion, d'une polynévrite diphtérique à début précoce avec extension tardive, sans reprise des symptômes viscéraux de malignité.

L'évolution s'est faite favorablement dans les délais normaux sans paraître sensiblement influencée par la thérapeutique vitaminique B_1.

Observation II.

Lucien S..., 4 ans.

Entre dans le Service de clinique médicale infantile au 44e jour

d'une angine diphtérique bénigne traitée par une faible dose de sérum (25.000 unités).

Depuis 2 ou 3 jours, l'enfant s'est mis à tituber et les liquides refluent par les narines quand il boit.

A l'examen, le voile du palais est flasque et inerte. Au niveau des yeux, il existe un strabisme intermittent de l'œil droit. Il est difficile d'apprécier l'état de l'accommodation, l'enfant ne sachant pas lire. Au niveau des membres inférieurs, paraparésie globale avec aréflexie tendineuse. L'enfant est incapable de se tenir debout.

Au niveau des membres supérieurs, la force musculaire est seulement un peu diminuée, les réflexes tendineux sont abolis. Il ne semble pas qu'il y ait des troubles moteurs au niveau du tronc et du cou.

L'examen des différents viscères est négatif; en particulier pas d'albuminurie, urée sanguine à 0 g. 42.

Traitement :

Sérum antidiphtérique : 100.000 unités;
Strychnine;
Vitamine B_1 cristallisée en injection intramusculaire : 10 mg. par jour à partir du 46e jour jusqu'au 60e.

Dosages de l'acide pyruvique urinaire :

Jour de la maladie.	Taux en mg. de B. B. S par 24 h.
45e	135
47e	132
48e	237
50e	35
51e	96
52e	48,8
54e	84,4
57e	126,7
58e	211
64e	82,5

En conclusion, il s'agit d'une polynévrite diphtérique tardive sans signes viscéraux associés de malignité.

L'enfant s'est amélioré progressivement dans les délais normaux sans que le traitement vitaminique B_1 ait paru influencer notablement sur la marche de la maladie.

Observation III.

Jean-Claude P..., 5 ans.

Apparition au 35e jour d'une angine diphtérique grave d'une paralysie du voile du palais suivie rapidement d'une polynévrite des membres inférieurs avec aréflexie tendineuse.

Traitement :

Sérum antidiphtérique : 180.000 unités;
Sérum antigangréneux : 60 cm^3;
Sérum antistreptococcique : 40 cm^3;
Strychnine;
Vitamine B_1 cristallisée en injection intramusculaire : 10 mg. par jour du 38e au 52e.

Dosage de l'acide pyruvique sanguin (Dr Servantie) :

0 g. 0134 p. 1.000, chiffre normal.

Evolution favorable dans les délais normaux, sans influence notable de la thérapeutique par la vitamine B_1.

Observation IV.

Christian D..., 8 ans 1/2.

Apparition au 30e jour d'une angine diphtérique bénigne très insuffisamment traitée d'une paralysie du voile du palais qui fut suivie bientôt d'une polynévrite des membres inférieurs avec abolition des réflexes tendineux.

Traitement :

Sérum antidiphtérique : 110.000 unités;
Strychnine.

On n'a pas institué la vitaminothérapie dans ce cas.

Dosage de l'acide pyruvique sanguin (Dr Servantie) :

0 g. 0109 p. 1.000, donc chiffre normal.

Evolution favorable dans les délais normaux.

Observation V.

Raymond V..., 12 ans.

Au 8e jour d'une angine diphtérique hypermaligne, apparition d'une paralysie précoce du voile du palais précédant le développement d'un syndrome malin viscéral secondaire (albuminurie : 0 g. 60; urée sanguine élevée jusqu'à 3 g. 90).

Vers le 25e jour se développe un foyer broncho-pneumonique massif de la base droite, sans doute conditionné par les troubles graves de la déglutition que présente l'enfant. Peu à peu, le petit malade se cachectise et succombe au 40e jour de sa maladie sans que les paralysies se soient étendues davantage. Il existait pourtant une aréflexie tendineuse des membres inférieurs.

Traitement :

Sérum antidiphtérique : 200.000 unités;

Strychnine;

Vitamine B_1 cristallisée : 10 mg. intramusculaire le 32e jour de la maladie.

Dosage de l'acide pyruvique urinaire :

Jour de la maladie.	Taux en mg. de B. B. S. par 24 h.
26e	350
31e	352
37e	178

En conclusion, syndrome secondaire malin diphtérique avec paralysie précoce du voile sans extension ultérieure des paralysies.

Observation VI.

Ondina B..., 6 ans.

Angine diphtérique hypermaligne. Mort au 4e jour.

Traitement :

Sérum antidiphtérique : 60.000 unités;

Strychnine.

Dosage de l'acide pyruvique urinaire :

Le 3e jour de la maladie : 372 mg., taux assez élevé.

Observation VII.

Maurice S..., 9 ans.

Angine diphtérique maligne. Paralysie du voile au 6e jour.

Mort au 9e jour avec tous les symptômes d'un syndrome secondaire malin.

Traitement :

Sérum antidiphtérique : 200.000 unités;

Strychnine;

Sérum antigangréneux : 40 cm3;

Sérum antistreptococcique : 80 cm3;

Vitamine B_1 cristallisée en injection intramusculaire : 20 mg. par jour à partir du 3e jour de la maladie.

Dosage de l'acide pyruvique urinaire :

Le 2e jour : 192 mg.

Observation VIII.

Colette F..., 5 ans.

Angine diphtérique maligne. Mort au 8e jour avec le tableau du syndrome secondaire malin sans paralysie précoce du voile.

Traitement :

Sérum antidiphtérique : 160.000 unités;

Sérum antistreptococcique : 20 cm3;

Strychnine.

Dosage de l'acide pyruvique urinaire :

Le 2e jour de la maladie : 121 mg.

Observation IX.

André N..., 4 ans.

Apparition, au décours d'une angine diphtérique grave, d'une paralysie précoce du voile du palais.

Traitement :

Sérum antidiphtérique : 160.000 unités;
Strychnine.

Dosage de l'acide pyruvique urinaire :

Le 15e jour : 242 mg.

Evolution favorable sans extension ultérieure des paralysies.

Observation X.

Yves E..., 6 ans.

Apparition après une angine diphtérique grave d'une paralysie précoce du voile du palais.

Traitement :

Sérum antidiphtérique : 125.000 unités;
Strychnine.

Dosage de l'acide pyruvique urinaire :

Le 17e jour : 286 mg.

Guérison dans les délais normaux.

Observation XI.

Georges G..., 9 ans.

Angine diphtérique grave avec adénopathie volumineuse et fausses membranes nécrotiques.

Traitement :

Sérum antidiphtérique : 150.000 unités;
Sérum antistreptococcique : 20 cm³;
Strychnine.

Dosages de l'acide pyruvique urinaire :

Jour de la maladie.	Taux en mg. de B. B. S. par 24 h.
5e	129
12e	253
20e	120

Amélioration rapide. Aucune manifestation secondaire ni tardive. Pas de paralysie.

Observation XII.

Jean T..., 8 ans.

Angine diphtérique grave à forme pseudo-phlegmoneuse.

Traitement :

Sérum antidiphtérique : 80.000 unités.

Dosage de l'acide pyruvique urinaire :

Le 4e jour de la maladie : 15 mg.

Evolution simple sans paralysie. Guérison.

Observation XIII.

Marie-Jeanne F..., 9 ans.

Au 12e jour d'une angine grave, hémiparalysie droite du voile du palais rapidement régressive sans signes viscéraux de malignité ni extension ultérieure de la paralysie.

Traitement :

Sérum antidiphtérique : 140.000 unités;

Strychnine.

Dosages de l'acide pyruvique urinaire :

Jour de la maladie.	Taux en mg. de B. B. S. par 24 h.
2e	165
7e	84
15e	137
16e	192

Observation XIV.

Yves L..., 8 ans.

Angine diphtérique grave sans paralysie ni symptômes secondaires de malignité.

Traitement :

Sérum antidiphtérique : 50.000 unités;

Strychnine.

Dosage de l'acide pyruvique urinaire :

Le 15e jour : 440 mg., taux assez élevé.

Observation XV.

Robert P..., 13 ans.

Après une angine diphtérique bénigne, qui ne sera suivie d'aucune localisation nerveuse, élévation passagère et très manifeste de l'élimination de l'acide pyruvique sans correspondance clinique apparente.

Traitement :

Sérum antidiphtérique : 60.000 unités;

Vitamine B_1 cristallisée en injection intramusculaire : 10 mg. par jour à partir du 5e jour, jusqu'au 13e.

Dosages de l'acide pyruvique urinaire :

Jour de la maladie.	Taux en mg. de B. B. S. par 24 h.
4e	297
8e	409
9e	389
12e	104
13e	149,6
15e	167,2

Guérison complète.

Les résultats obtenus, on le voit à la lecture des observations précédentes, n'ont pas confirmé l'intervention soupçonnée *a priori* d'un terrain carencé en vitamine B_1 dans le développement des polynévrites diphtériques. Les chiffres d'acide pyruvique trouvés chez nos quatre premiers malades atteints de polynévrite, tant dans le sang que dans l'urine, sont compris dans les limites normales, et ne paraissent pas sensiblement différents de ceux qui furent trouvés chez nos autres diphtériques qui devaient échapper à une telle complication. Dans le total de nos observations deux d'entre elles (obs. XIV et XV) seulement comportaient des taux élevés d'acide pyruvique urinaire et pouvaient être soupçonnées de carence fruste; or il est à noter qu'aucun de ces deux petits malades ne présenta de complications nerveuses.

Après divers autres auteurs (Peters, Cunningham), il ne nous semble donc pas que le rôle d'une avitaminose B_1, même fruste, puisse être invoqué dans la pathogénie des polynévrites diphtériques.

Est-ce à dire qu'il faille abandonner dans le traitement de cette affection, vis-à-vis de laquelle nos autres armes sont si incertaines, le traitement par la vitamine B_1 cristallisée ?

Nous n'oserions pas l'affirmer, encore que nous n'ayons personnellement retiré de son emploi aucun avantage appréciable.

CONCLUSIONS

I. — Au cours de ces dernières années, l'intervention de l'avitaminose B_1 a été invoquée dans l'étiologie de diverses polynévrites toxi-infectieuses, des manifestations neuro-anémiques, de nombreux syndromes digestifs, en particulier ceux qui relèvent d'une dystonie neuro-végétative.

Nous avons recherché, à partir de ces considérations, l'avitaminose B_1 chez divers petits malades observés au cours de notre séjour dans le Service de Clinique médicale infantile de M. le Professeur Cruchet.

II. — Parmi les multiples procédés qui permettent de dépister l'avitaminose B_1 en clinique humaine, nous nous sommes arrêté à celui de Clift et Cook, procédé rapide, qui dose avec une spécificité suffisante l'acide pyruvique urinaire. Ce dernier, normalement éliminé à la dose de 150 à 200 mg. par vingt-quatre heures, voit son taux urinaire augmenter considérablement, jusqu'à 1.000 mg. et plus dans les cas extrêmes, quand l'organisme est carencé en vitamine B_1. Il constitue donc un excellent témoin indirect de cette carence, traduisant plus spécialement le trouble du métabolisme des glucides qui en résulte.

III. — Nous avons pratiqué tout d'abord ce dosage dans deux cas d'*anémie* où la pluricarence alimentaire était certaine; l'un des petits malades, qui présentait un syndrome spasmodique des membres inférieurs, était très franchement carencé en vitamine B_1.

IV. — Nous avons pratiqué ensuite le même dosage dans deux cas de *maladie de Marfan* (vomissement habituel du nourrisson); les chiffres trouvés sont normaux, permettant d'exclure chez ces nourrissons toute carence en vitamine B_1.

V. — Nous avons eu l'occasion de pratiquer encore ce dosage dans un cas de syndrome de Guillain-Barré, qui nous a permis de mettre en évidence une carence vitaminique B_1 manifeste, qui régressa sous l'influence de la vitaminothérapie parallèlement aux phénomènes douloureux.

VI. — Nous nous sommes surtout attaché à rechercher par le même procédé l'intervention possible de l'avitaminose B_1 dans la polynévrite diphtérique; nos recherches ont porté sur 15 petits malades; elles nous permettent, croyons-nous, d'affirmer, après quelques auteurs, que l'avitaminose B_1 n'intervient pas dans l'étiologie de la polynévrite diphtérique.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu, bon a imprimer :

Vu : *Le Doyen*,
PIERRE MAURIAC.

Le Président,
R. CRUCHET.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 2 juillet 1941.

L'Inspecteur général de l'Enseignement supérieur,
Recteur de l'Académie,
A. LIRONDELLE.

BIBLIOGRAPHIE

Abderhalden. — L'état actuel de nos connaissances sur les fonctions de la vitamine B_1. *Annales de Merck*, IV[e] partie, 1937.

Baboneix (L.). — L'emploi des vitamines B chez le nourrisson. *Gazette des hôpitaux*, n° 18, 4 mars 1939, p. 319.

Banerji (G. G.) et Harris (Leslie J.). — Methods for assessing the level of nutrition. A carbohydrate tolerance test for vitamin B_1. Experiments with rats. *Biochem. Journ.*, 33 : févr. 1939, p. 1346.

Boulanger (P.). — La vitamine B_1. Traité de physiologie normale et pathologique, t. XII, p. 305-315.

Carnot (P.) et Gaehlinger. — La pathologie digestive en 1939. *Paris médical*, CXI, 25 mars 1939, p. 265-277.

Clift (F. P.) et Cook (R. P.). — A method of determination of some biologically important aldehydes and ketones, with special reference to pyruvic acid and methylglyoxal. *Biochem. Journ.*, 26 : 1932, p. 1788-1799.

Cowgill (G. R.). — The physiology of vitamin B_1. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 110 : 12 mars 1938, p. 805-812.

— Human requirements for vitamin B_1. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 111 : 10 sept. 1938, p. 1009-1016.

Destribats. — Le traitement du béribéri par les injections de vitamine B_1. *Gazette médicale de Madagascar*, n° 2. 1[er] avril 1938, p. 32.

Duchesnay (Guy). — La vitamine B_1. Rappel de quelques notions

physiologiques. Etude thérapeutique. *Biologie médicale*, vol. XXIX, février 1939, p. 57-123.

Glanzman (E.). — Die wichlingsten Vitaminprobleme beim Kind. *Ergebnisse der Vitamin und Hormon forschung*, p. 1-66.

Gruenfelder (B.), Rabinovici (E.) et Geiger (A.) et Rosenberg (A.). — Uber die therapeutische wirkung von intravenos verabruchten B_1-vitamin in der Behandlung der Ernahrungsstorungen mit toxischen Erscheimungen bei sauglingen. *Klin. Wochenschr.*, 12 : 983-985.

Harvier (P.) et Perrault (M.). — La thérapeutique en 1940. *Paris médical*, nos 44-45, nov. 1940, p. 481-495.

Javillier. — La grandeur des besoins vitaminiques chez l'homme. *Paris médical*, n° 17, 30 avril 1941, p. 245-258.

Johnston (R. E.) et Edwards (H. T.). — Lactate and pyruvate in blood and urine after exercise. *Journ. Biolog. Chem.*, 118 : 427-432, avril 1937.

Klotz (P.). — La polynévrite alcoolique. Etude pathogénique et thérapeutique. Thèse Paris, 1937.

Knott (E.-M.). — Etude quantitative de l'utilisation et de la rétention de la vitamine B chez les enfants. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 108, n° 7, 13 févr. 1937, p. 595.

Lecocq (R.). — Vitamine B et glucides. *Presse médicale*, n° 98, 9 déc. 1933.

Le Dantec. — Syndrome béribérique. Précis de pathologie exotique, 5e éd., t. II, p. 408.

Lu (G. D.). — Studies on metabolism of pyruvic acid in normal and vitamin B_1 deficient states : rapid specific and sensitive method for estimation of blood pyruvate. *Biochem. Journ.*, 33 : 249-254, févr. 1939.

— Studies on metabolism of pyruvic acid in normal and vitamin B_1 deficient states; blood pyruvates levels in rat, pigeon, rabbit and man; relation of blood pyruvate to cardiac changes. *Biochem. Journ.*, 33 : 774-786, mai 1939.

Mathieu (R.). — Les vitamines B et les avitaminoses correspon-

dantes chez les nourrissons. Encyclopédie médico-chirurgicale. Pédiatrie.

Monteiro (E.). — L'acalasie digestive. *Paris médical*, CXI, 1er avril 1939, p. 279-286.

Mouchet (A.). — La pathologie digestive en 1941. *Paris médical*, nos 14-15, 10 avril 1941, p. 197-206.

Obrefeld (M.). — Les avitaminoses B_1. Leur traitement par la vitamine B_1 cristallisée. Thèse Paris, 1938.

Peters (B. A.) et Cuningham (R. N.) —. Vitamin B_1 and diphteria. *Lancet*, 1 : 563-564, 6 mars 1937.

Platt (B. S.) et Lu (G. D.). — Studies on metabolism of pyruvic acid in normal and vitamin B_1 deficient states : accumulation of pyruvic acid and other carbonyl compounds in beriberi and effect of vitamin. *Biochem. Journ.*, 33 : 1525-1537, oct. 1939.

— Studies on metabolism of pyruvic acid in normal and vitamin B_1 deficient states; effect of exercise on blood pyruvate in vitamin B_1 deficiency in man. *Biochem. Journ.*, 33 : 1538-1543, oct. 1939.

Randoin (Mme) et Milhaud (M. Fred). — Utilisation des sucres, vitamine B et équilibre alimentaire. *Presse médicale*, n° 2, 5 févr. 1936, p. 214.

Robinson (W. D.), Melnick (D.) et Field (H.). — Correlation between concentration of bisulphite binding substances in blood and urinary thiamin excretion. *Journ. Clin. Investigation*, 19 : 483-488, mai 1940.

Schaeffer (H.). — Le rôle de la vitamine B_1 dans la genèse et le traitement de certaines affections du système nerveux central. *Presse médicale*, nos 58-59, 7-10 avril 1940, p. 638-641.

Schroeder (H.). — Recherches sur le métabolisme de la vitamine B_1 chez le sujet sain et chez le sujet malade. *Annales de Merck*, IIIe partie, 1939, p. 264-273.

Sciclounoff (F.) et Seylan (H.). — La thérapeutique par la vita-

mine B_1 en injection intrarachidienne. *Paris médical*, CXIII, 26 août 1939, p. 141-144.

Sliosberg (A.). — Le chlorhydrate de thiamine (vitamine B_1) appliqué au traitement des algies. *Monde médical*, n° 941, 1er-15 août 1939, p. 761-765.

Strauss (M.). — The therapeutic use of vitamin B_1 in polyneuritis and cardiovascular conditions. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, vol. 110, mars 1938, p. 953-956.

Vignal (Olivier). — Polynévrites et terrain. Thèse Paris, 1938.

21622 — Bordeaux, Imprimeries Delmas, 6, place Saint-Christoly. — 1941.